1932
Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle
Direktor: Professor Dr. Kochmann

Ueber die Kombination von Novokain und Kaliumsulfat.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät
der Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Herbert Gries
Zahnarzt
aus Düsseldorf.

Halle (Saale)
Ostdeutsche Druckerei und Verlagsanstalt, Inhaber Otto Jung
1932

Referent: Prof. Dr. M. Kochmann.

Korreferent: Prof. Dr. H. Heinroth.

Meinen lieben Eltern gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0429

Zorn hat seiner Zeit unter Leitung von Kochmann, ausgehend von Gedankengängen Bürgis, eine Reihe von Versuchen ausgeführt über Kombinationswirkung von Mischungen einiger Lokalanästhetika, wie Kokain und Novokain mit anderen Substanzen, wie z. B. Kaliumchlorid, Kalium nitricum usw. Er fand, daß bei zeitlich begrenzten Versuchen eine stärkere, potenzierende Wirkung vorhanden war, besonders bei der Kombination von Novokain und Kaliumsulfat. Die Versuche wurden dann von Kochmann und Hoffmann weiterhin ausgedehnt und in Quaddelversuchen auch für den Menschen bestätigt. Späterhin konnten Gross und Kochmann zeigen, daß eine Potenzierung der Wirkung zwar bei Ausschaltung der Zeit als Versuchsfaktor nicht vorhanden war, daß aber eine Beschleunigung der Wirkung festzustellen war, die es gestattet, bei geringer Zeitdauer auch mit den Konzentrationen unter das arithmetische Mittel herunterzugehen. Sie nannten dieses Verfahren eine Potenzierung der Zeit. Es wurde bei diesen Versuchen nur ein ganz bestimmtes Mischungsverhältnis von Novokain und Kaliumsulfat angewandt, nämlich eine Mischung beider Agentien zu gleichen Teilen. Da nun durch neue Untersuchungen Loewes, sowie durch Versuche, die im hiesigen Institut mit anderen Substanzen ausgeführt wurden, erkannt wurde, daß das Mischungsverhältnis der beiden Komponenten nicht gleichgültig sei für die Größe der Potenzierung, so lag der Gedanke nahe, Kombinationen mit allen möglichen verschiedenen Mischungsverhältnissen von Novokain und Kaliumsulfat auf ihre Wirkung zu erproben.

So stellte mir am Anfang des Jahres Herr Professor Kochmann die Aufgabe, Kombinationen der verschiedensten

Mischungen von Novokain und Kaliumsulfat an Hand des Loeweschen Konzentrationsschemas, das weiter unten besprochen werden soll, auf ihre Wirksamkeit zu prüfen, einmal bei Ausschaltung der Zeit als Versuchsfaktor, also nach einer zeitlosen Methode, und dann bei zeitlicher Begrenzung der Versuchsdauer, wobei der zeitliche Versuchsfaktor neben dem Mischungsverhältnis eine Bedeutung haben sollte. Mit den Ergebnissen dieser Versuche, also der lokalanästhetischen Wirksamkeit der verschiedensten Mischungen von Novokain und Kaliumsulfat sollten in einer 3. Versuchsreihe die toxischen Einwirkungen dieser Mischungen in Vergleich gebracht werden.

Bevor ich nun auf die eigentliche Ausführung und Gestaltung der Versuche zu sprechen komme, möchte ich eine kurze Erklärung über den Sinn des Loeweschen Schemas abgeben:

Auf der Ordinate eines zweiachsigen Koordinatensystems werden die verschiedenen Konzentrationen des Novokains bis zur minimalen Verdünnung aufgetragen, während auf der Abszisse die entsprechende Konzentration des K_2SO_4 eingezeichnet wird. Die Verbindungslinie zwischen den beiden minimalen anästhetischen Konzentrationen des Novokain und K_2SO_4 bedeutet die additive Linie. Auf ihr sind alle Punkte enthalten, bei denen sich die Konzentrationen von Novokain und K_2SO_4 in ihrer minimalen anästhetischen Dosis zu 100% ergänzen. Würde man nun nach 12 Stunden eine Anästhesie erhalten bei Konzentrationen, die unterhalb dieser additiven Linie liegen, so würde das einen positiven Synergismus (Potenzierung) bedeuten. Man hätte dann eine Konzentrationspotenzierung. Träte dagegen eine Anästhesie erst ein bei Konzentrationen, die oberhalb der additiven Linie liegen, so hätte man einen Antagonismus.

Die Versuche wurden ausgeführt am Nervmuskelpräparat des Frosches rana temporaria. Der Nerv wird herauspräpariert und ganz freigelegt bis zum Unterschenkel. Der Nerv bleibt mit dem Unterschenkel in Verbindung, und an seinem anderen Ende wird ein Stückchen Wirbelsäule belassen zur besseren Handhabung. Ist der Nerv so freigelegt, wird er

zuerst auf seine Erregbarkeit geprüft und alsdann in kleine Glasröhren gehängt, die angefüllt sind mit den zu untersuchenden Lösungen, welche mit einer 0,65%igen NaCl-Lösung isotonisch gemacht worden sind. Die Glasröhrchen befanden sich bei jeder Versuchsansetzung in einem eigens hierfür eingerichteten Holzgestelle. Während der Nerv in der zu untersuchenden Lösung hing, lagen Unterschenkel und Fuß auf einer Unterlage, bedeckt mit Fließpapier, das durchtränkt war mit einer 0,65%igen Kochsalzlösung. Das Ganze befand sich in einer Glaskammer, die ausgekleidet war mit feuchtem Fließpapier. In Abständen von 2—3 Stunden wurden nun die Nerven auf ihre Erregbarkeit geprüft gegenüber dem Induktionsstrom. Der Strom wurde geliefert von der Sekundärspule eines Dubois Reymondschen Schlitteninduktoriums, das geeicht war. Es wurde geprüft, ob eine Anästhesie eingetreten war bis nach 12 Stunden. Anästhesie wurde angenommen, wenn bei einer Stromstärke von 12 cm Rollenabstand keine Zuckung des Muskels mehr erfolgte. Dies war die erste Versuchsreihe, bei der erprobt werden sollte, ob bei Ausschaltung der Zeit eine potenzierende Wirkung erfolgte, die oben als Konzentrationspotenzierung bezeichnet wurde.

Bei der zweiten Versuchsreihe sollte untersucht werden, werden, ob auch eine potenzierende Wirkung in beschleunigendem Sinne erfolgen würde bei der Kombination von Novokain mit K_2SO_4, also kurz, ob auch eine sogenannte Zeitpotenzierung vorhanden wäre. Hierbei wurde ganz in der gleichen Weise vorgegangen wie oben, eben nur mit dem Unterschiede, daß als minimale anästhetische Konzentrationen der beiden Agentien solche bestimmt wurden, bei denen nach 3 Stunden schon eine Lähmung des Nerven eintrat.

In der dritten Versuchsreihe endlich wurde die Toxizität der Lösungen bestimmt durch die tödliche Dosis am Meerschweinchen. Auch hierbei bediente ich mich des Loeweschen Schemas. Auf der Abszisse des Koordinatensystems wird die Dosis letalis minima des K_2SO_4, auf der Ordinate die des Novokain eingezeichnet. Die Verbindungslinie stellt wieder

die additive Linie dar. Träte der Tod ein bei Dosen, die unterhalb der additiven Linie lägen, so hätte man einen positiven Synergismus zu verzeichnen, wirkten dagegen erst Gaben tödlich, die oberhalb der additiven Linie lägen, so wäre die Wirkung antagonistisch, mit anderen Worten, das eine Agens würde durch Zugabe der anderen Substanz entgiftet. Die Versuche wurden so ausgeführt, daß die zu untersuchenden Dosen dem Versuchstiere unter die Rückenhaut injiziert wurden.

Auf dem Schema kann man die Ergebnisse der Versuche ohne Mühe ablesen. Die mit — bezeichneten Punkte besagen, daß hier eine Anästhesie bzw. der Tod eingetreten ist, während bei + weder Tod noch Anästhesie erfolgt ist.

Die Kurve, die durch Verbindung der Punkte erhalten wird, bei denen gerade noch eine Anästhesie bzw. der Tod eintrat, wird nach Loewe „Isobole" genannt. Natürlich wurden nur diejenigen Versuche berücksichtigt, bei denen die Lähmung reversibel war, d. h. bei denen nach Rückbringung der Präparate in 0,65% NaCl-Lösung Erholung derselben eintrat.

Es folgt nun die Beschreibung der einzelnen Abbildungen mit Erklärung der Ergebnisse:

1. Abb.: Versuche über die Konzentrationspotenzierung und Versuche über die Zeitpotenzierung.
2. Abb.: Bestimmung der tödlichen Dosis.

Abbildung 1.

Als minimale anästhetische Dosen wurden bestimmt:

für das Novokain 0,075% (nach 12 Stunden),
für das Kaliumsulfat 0,125% (nach 12 Stunden).

Die Verbindung dieser beiden Punkte stellt die additive Linie dar. Aus der Kurve ersieht man nun, daß sämtliche Kombinationen von Novokain und K_2SO_4 unter dieser Linie liegen. Einen besonders deutlichen potenzierenden Synergismus sieht man bei bestimmten Mischungen. Die günstigsten Mischungen

scheinen diejenigen zu sein, bei denen viel K_2SO_4 und wenig Novokain vorhanden ist. Hier zeigt die Isobole die stärkste Abweichung von der additiven Linie. Aber auch bei Kombinationen von viel Novokain und wenig K_2SO_4 ist eine Abweichung von der additiven Linie zu erkennen. Zwischen diesen beiden Ausbuchtungen verläuft die Kurve nahe der additiven Linie, d. h. die Wirkung ist hier fast gleich einer Addition. Verbindet man nun den Nullpunkt mit dem Gipfelpunkt der Ausbuchtungen, so erhält man eine Linie, die Loewe den optimalen Mischungsstrahl genannt hat. Auf demselben liegen Kombinationen, die alle das gleiche Mischungsverhältnis aufweisen. Die günstigsten Mischungsverhältnisse wären somit:

Novokain : Kaliumsulfat = 1 : 8,
Novokain : Kaliumsulfat = 5,5 : 1.

Es ist also tatsächlich festzustellen, daß bei gewissen Mischungsverhältnissen ein positiver Synergismus, eine Konzentrationspotenzierung vorhanden ist. (Abb. 1 siehe am Schluß der Arbeit.)

Das zweite Kurvenbild derselben Abbildung:

Als minimale anästhetische Konzentrationen wurden festgestellt (Anästhesie nach 3 Stunden):

für Novokain 0,16%,
für K_2SO_4 0,22%.

Die Verbindung dieser Punkte ist wiederum die additive Linie. Alle Kombinationen von Novokain, die eine Anästhesie nach 3 Stunden herbeiführten, liegen unter dieser Linie. Die Potenzierung scheint hier ausgesprochener zu sein als bei der vorhergehenden Versuchsreihe, denn die Isobole weicht hier stärker von der additiven Linie ab. Sehr stark ist die Abweichung bei Mischungen von viel Kaliumsulfat und wenig Novokain wiederum (K_2SO_4 0,11% + Novokain 0,02%) und bei Mischungen von der Hälfte Novokain zu K_2SO_4 (Novokain 0,035% + K_2SO_4 0,07%). Aber auch bei Mischungen von wenig Kaliumsulfat und viel Novokain ist ein stärkerer posi-

tiver Synergismus vorhanden (Novokain 0,11% + K_2SO_4 0,025%). Zieht man wieder die optimalen Mischungsstrahlen, d. h. die Verbindung des Nullpunktes mit den Gipfelpunkten, so erhält man als die günstigsten Mischungsverhältnisse:

Novokain : Kaliumsulfat = 2 : 11,
Novokain : Kaliumsulfat = 3,5 : 7,
Novokain : Kaliumsulfat = 11 : 2,5.

Demnach kann man feststellen, daß bei gewissen Mischungsverhältnissen durch Kombinationen von Novokain und Kaliumsulfat auch ein positiver Synergismus in beschleunigendem Sinne einer Anästhesie vorhanden ist. Es tritt eine Zeitpotenzierung ein.

Abbildung 2.

Die Doses minimae letales sind:

für Novokain 350 mg pro Kilogramm,
für K_2SO_4 3000 mg pro Kilogramm.

Für die Kombinationen der beiden Agentien liegen die tödlichen Dosen sämtlich oberhalb der additiven Linie, die gewonnen wird durch Verbindung der beiden Punkte, die die Dosis letalis minima der zwei Komponenten darstellen. Diese Tatsache bedeutet, daß durch die Kombination ein Antagonismus entstanden ist. Dort, wo viel Novokain (400 mg) und wenig K_2SO_4 (1000 mg) und umgekehrt viel K_2SO_4 (3300 mg) und wenig Novokain (200 mg) gegeben worden ist, scheint sogar die eine Substanz durch die andere entgiftet worden zu sein. (Abb. 2 siehe am Schluß der Arbeit.)

Loewe hat dies absoluten Antagonismus genannt. Zwischen diesen beiden Erhebungen nimmt die Isobole einen abgeflachten Verlauf, d. h. die toxische Wirkung kommt hier sowohl dem Novokain wie dem K_2SO_4 zu. Da die sämtlichen toxischen Kombinationen des Novokain und K_2SO_4 oberhalb der additiven Linie liegen, so wirken auch die Mischungen, die eine potenzierende anästhetische Wirkung haben, weniger heftig als es einer einfach additiven Wirkung entsprechen würde.

Aus diesen Versuchen darf man wohl den Schluß ziehen, daß durch Zusatz von K_2SO_4 zu Novokain die anästhesierende Wirkung des Novokain erhöht und seine Toxizität zugleich vermindert wird. Da somit mit anderen Worten die therapeutische Wirkungsbreite des Novokain durch Kombinierung mit K_2SO_4 vergrößert wird, so dürfte ihre Wirkung eine bessere und weniger gefährliche sein als die der einzelnen Komponenten.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Kochmann für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Braun, H.: Zentralblatt f. Chirurgie, S. 1513. 1913.
2. Bürgi, E.: Dtsch. med. Wochenschr., S. 20 u. 62. 1910.
3. Gebb, A.: Münch. med. Wochenschr., S. 477. 1914.
4. Gross, O. u. Kochmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., B. 98, S. 129. 1923.
5. Hirsch, C.: Dtsch. med. Woch., S. 289. 1921.
6. Hoffmann u. Kochmann, M.: Beitr. z. klin. Chirurgie, Bd. 91, S. 489. 1914.
7. Dieselben: Dtsch. med. Wochenschr., S. 48. 1912.
8. Kochmann, M.: Dtsch. med. Woch., S. 1589. 1912.
9. Loewe, S. u. Muischnek: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 114, S. 313. 1926.
10. Rohde, N.: Ebenda, Bd. 91, S. 173. 1921.
11. Sollmann, Th.: Journ. of. Pharm. and exp. Ther., Bd. 10, S. 379. 1917; Bd. 11, S. 1. 1928.
12. Zorn, L.: Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 12, S. 529. 1913.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Herbert Gries, am 9. August 1906 in Düsseldorf als Sohn des Direktors Wilhelm Gries. Von 1913 bis 1921 besuchte ich das Klostergymnasium in Düsseldorf, von da ab das Burggymnasium in Essen, das ich Ostern 1925 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Anschließend studierte ich in Marburg und Bonn Medizin. Von 1929 ab widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde in Halle. Daselbst bestand ich am 27. November 1931 das Staatsexamen und am 16. Dezember 1931 die Doktorprüfung.

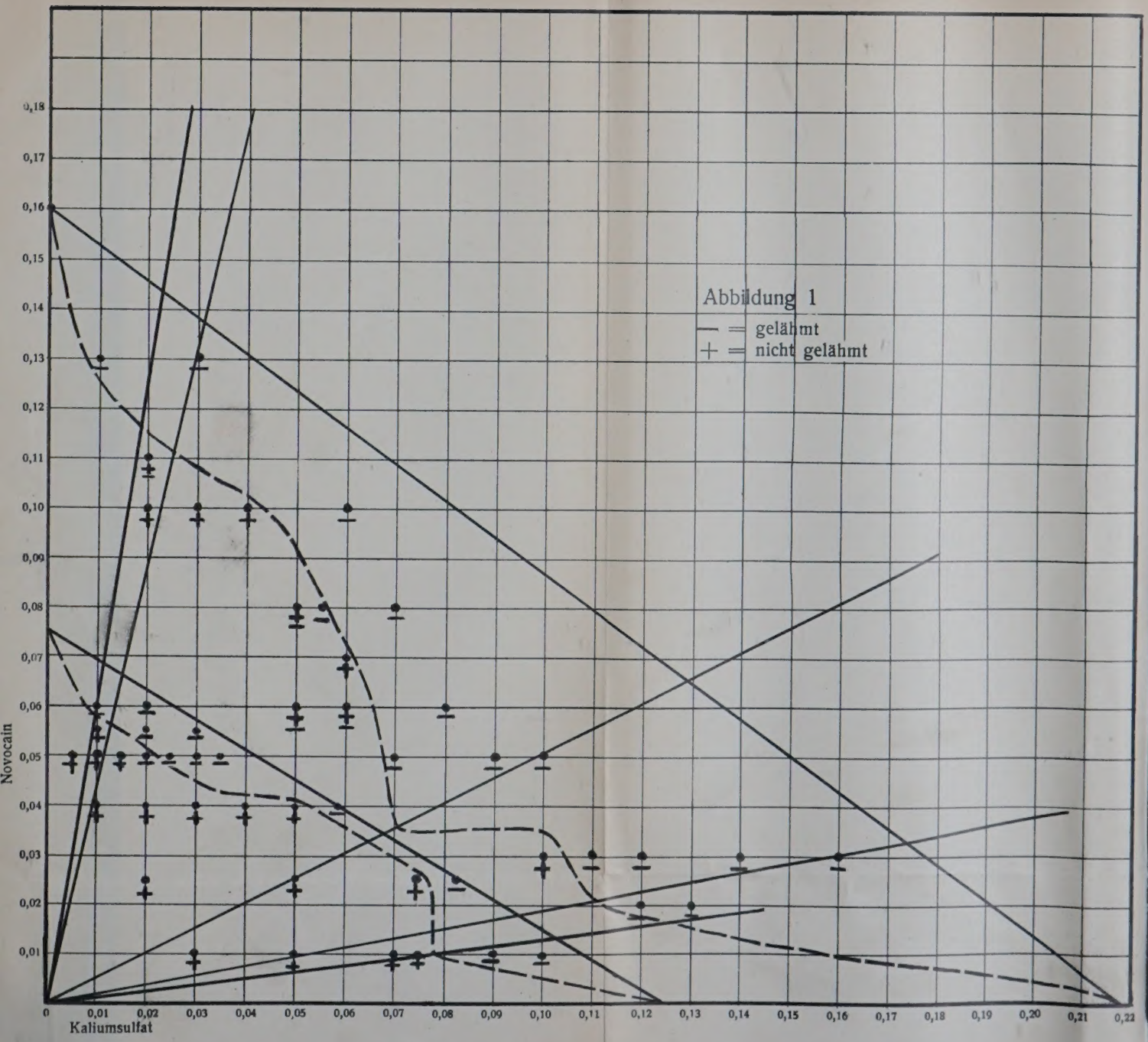
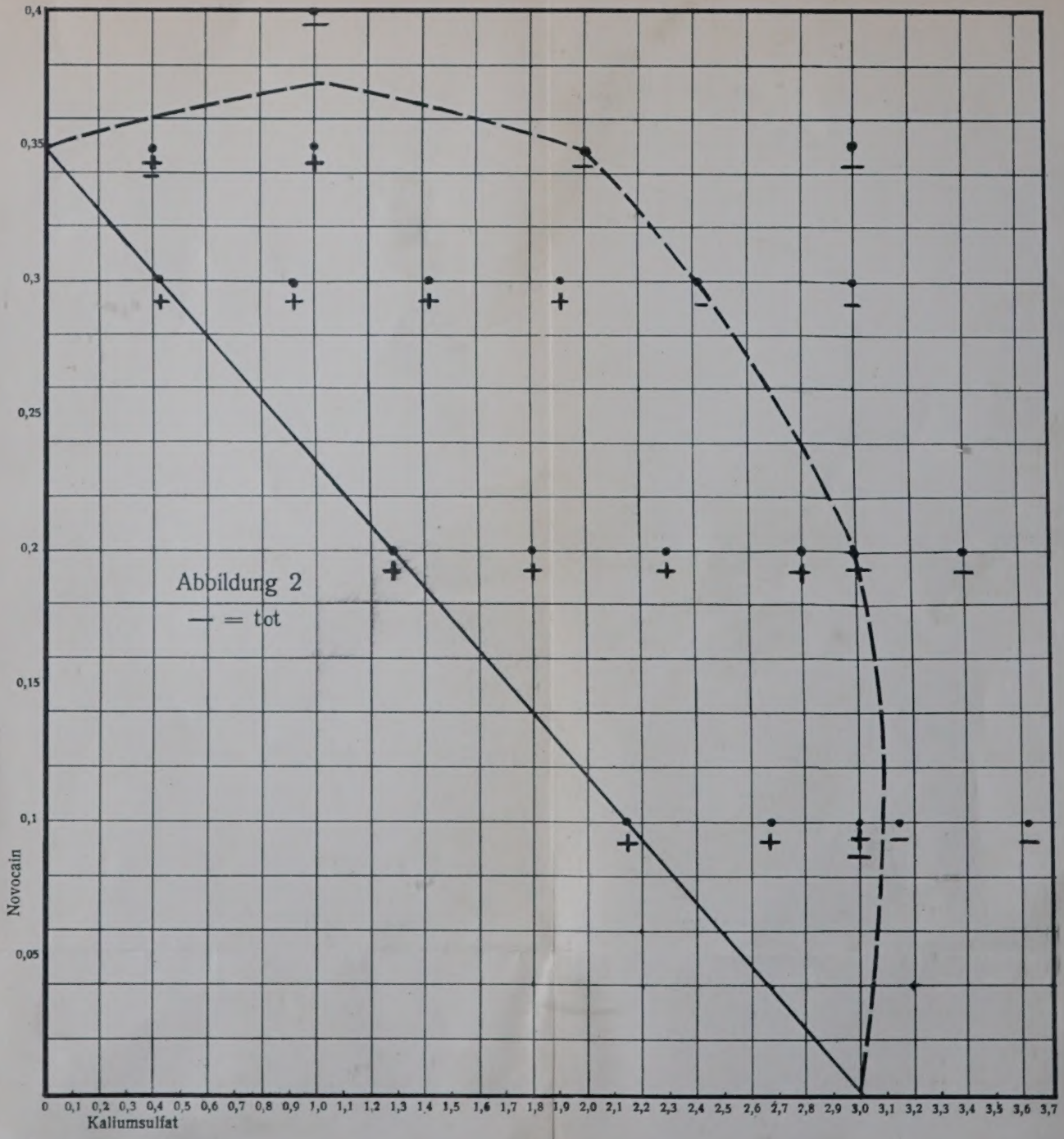


Abbildung 1
— = gelähmt
+ = nicht gelähmt
Novocain
Kaliumsulfat
0,18
0,17
0,16
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
0,01
0,02
0,03
0,04
0,05
0,06
0,07
0,08
0,09
0,10
0,11
0,12
0,13
0,14
0,15
0,16
0,17
0,18
0,19
0,20
0,21
0,22


0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
Novocain
0 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0 1,1 1,2 1,3 1,4 1,5 1,6 1,7 1,8 1,9 2,0 2,1 2,2 2,3 2,4 2,5 2,6 2,7 2,8 2,9 3,0 3,1 3,2 3,3 3,4 3,5 3,6 3,7
Kaliumsulfat
Abbildung 2
— = tot